

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Gamapatia Monoclonal: Avaliação de um grupo entre 1990 e 2017**

Yosef Al-Sewaidi



**2018**



Artigo de Investigação Médica  
Mestrado Integrado em Medicina

# **GAMAPATIA MONOCLONAL: AVALIAÇÃO DE UM GRUPO ENTRE 1990 E 2017**

## **Investigador**

Yosef Al-Sewaidi

mim12178@icbas.up.pt

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

## **Orientadora**

Doutora Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves

Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar do Porto

Lavra, Maio de 2018

Yosef Al-Sewaidi

---

Yosef Al-Sewaidi

Cristina Gonçalves

---

Doutora Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves

Lavra, Maio de 2018

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria, acima de tudo, de agradecer ao Dr. Jorge Coutinho do Serviço de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar do Porto, por me ter cedido as instalações para poder realizar este estudo, bem como ao resto do Serviço, sem a ajuda do qual este trabalho não teria certamente condições para ser realizado.

Gostaria de agradecer ainda mais à minha orientadora, a Dr.<sup>a</sup> Cristina Gonçalves, pelo papel importante que teve no apoio bibliográfico e pela sua disponibilidade no esclarecimento de quaisquer dúvidas que surgiram no processo de realização deste estudo de investigação.

Por fim gostaria de agradecer no âmbito da realização deste trabalho à Dr.<sup>a</sup> Catarina Nunes pela ajuda no controlo estatístico e pela ajuda na elaboração dos resultados deste estudo.

## **RESUMO**

Introdução: A gamapatia monoclonal de significado incerto é uma patologia precursora de malignidades hematológicas como o mieloma múltiplo, a macroglobulinémia de Waldenström e a amiloidose de cadeias leves, entre outras. O estudo desta patologia tem sido feito desde a sua descrição nos anos 70 de forma a melhorar a acuidade diagnóstica com a ajuda de critérios estabelecidos pelo International Myeloma Working Group, permitindo assim um tratamento atempado no caso de se verificar progressão.

Objetivos: Pretende-se com este estudo avaliar o impacto da gamapatia monoclonal de significado incerto numa amostra de doentes numa consulta do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Metodologia: Foram colhidos dados de processos eletrónicos de 97 doentes, com acesso a estudos realizados, informação acerca de parâmetros bioquímicos e imunológicos, bem como registos clínicos com informações sobre complicações da doença, tendo sido posteriormente elaborada uma base de dados no programa IBM SPSS Statistics versão 24.

Resultados: Observou-se que os sexos foram igualmente afetados, em doentes maioritariamente acima dos 50 anos. Aproximadamente 74,74% dos doentes tinham gamapatia monoclonal de significado incerto do tipo IgG e 22,11% do tipo IgA. Foram observados também dois casos da variante de cadeias leves da gamapatia monoclonal de significado incerto e um de bclonalidade. A cadeia leve mais frequente foi a kappa com treze casos e depois a lambda com doze casos. Cerca de 83,3% dos doentes tinham uma proteína M à data de diagnóstico abaixo de 1,5 g/dl. Setenta e seis doentes permaneceram estáveis, sendo que num caso se verificou o desaparecimento do pico monoclonal. O tempo mediano até haver progressão era de 9,5 anos. Faleceram dezoito doentes, sendo que a sobrevida mediana da amostra era de 9,42 anos.

Conclusões: A nossa amostra demonstrou semelhanças com os achados internacionais, quanto a tipo de gamapatia prevalente, prognóstico quanto às distribuições de proteína M e sobrevida mediana. O tamanho da amostra deve, no entanto, motivar a realização estudos mais alargados nesta área para melhor validação dos resultados.

## **Palavras-chave**

Gamapatia monoclonal; pico monoclonal; plasmócitos; estudo retrospectivo; mieloma múltiplo

## **ABSTRACT**

Introduction: Monoclonal gammopathy of undetermined significance is a precursor of hematologic malignancies such as multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia and light-chain amyloidosis, among others. Attempts to better understand this entity have been made since the seventh decade of the last century to improve accuracy at diagnosis, leading to the establishment of criteria by the International Myeloma Working Group, thus allowing a timely treatment if progression is observed.

Objectives: It is our objective in the present study to evaluate the impact of the monoclonal gammopathy of undetermined significance on a group of patients of the Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Methodology: Information was collected from 97 patients' digitally stored files, granting us access to performed tests, biochemical and immunological laboratory results, as well patients' records, which contained information about complications. All data was collected and stored in a database file using IBM's SPSS Statistics version 24.

Results: We observed that both sexes were affected equally in a sample of patients mostly above the age of 50. Approximately 74,74% of the patients had IgG type monoclonal gammopathy of undetermined significance and 22,11% had type IgA. Two cases of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance and one case of biclonal disease were observed. Urinary kappa light-chain was the most frequent, present in thirteen cases, followed by lambda light-chain, present in twelve cases. Around 83,3% of the patients had an M protein under 1,5 g/dl at diagnosis. Seventy-six patients remained stable, one of which had regression of the monoclonal spike. Median time until progression was observed was 9,5 years. Death was observed in eighteen cases, with a median survival of 9,42 years.

Conclusions: Our group showed similar findings when compared to the existing international literature, concerning type of gammopathy, evolution when observing M protein values, as well as median survival. However, the size of our group should motivate future researchers to study this disease with an increased number of patients for more accurate results.

### **Keywords:**

Monoclonal gammopathy; monoclonal spike; plasma cells; retrospective study; multiple myeloma

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACL – Amiloidose de cadeias leves  
CHP – Centro Hospitalar do Porto  
CL – Cadeia leve  
HL – Linfoma de Hodgkin  
LC-MGUS – Gamapatia monoclonal de significado incerto de cadeias leves  
LC-MM – Mieloma múltiplo de cadeias leves  
LLC – Leucemia linfocítica crónica  
MGUS – Gamapatia monoclonal de significado indeterminado  
MM – Mieloma múltiplo  
RKL – Razão kappa-lambda  
SMM – Mieloma múltiplo assintomático  
VR – Valores de referência  
WM – Macroglobulinémia de Waldenström

## **ÍNDICE**

<b>Lista de tabelas</b>	<b>vi</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>vii</b>
<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>Materiais e métodos</b>	<b>3</b>
<b>Resultados</b>	<b>4</b>
Caraterísticas gerais	4
Estudo imunológico	4
Prognóstico dos doentes	7
<b>Discussão</b>	<b>10</b>
Caraterísticas gerais	10
Perfil imunológico da gamapatia	10
Prognóstico e sobrevida	12
<b>Conclusões</b>	<b>14</b>
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>15</b>



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela I</b> – Caraterísticas gerais da amostra	<b>4</b>
<b>Tabela II</b> – Resumo do estudo bioquímico e imunológico dos doentes à data de diagnóstico	<b>4</b>
<b>Tabela III</b> – Resumo do estudo urinário dos doentes da amostra	<b>6</b>
<b>Tabela IV</b> – Outcome dos doentes após diagnóstico	<b>7</b>
<b>Tabela V</b> – Representação tabelar das progressões dos doentes diagnosticados com MGUS, bem como das causas de morte	<b>8</b>
<b>Tabela VI</b> – Outcome dos doentes com proteína M doseável à data de diagnóstico	<b>9</b>
<b>Tabela VII</b> – Tempo mediano para complicação da MGUS e sobrevidas dos doentes que faleceram	<b>9</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1** – Proteína M de 90 doentes à data do diagnóstico **5**

**Figura 2** – Distribuição dos tipos de MGUS presentes na amostra **6**

## INTRODUÇÃO

A gamapatia monoclonal de significado incerto (MGUS) é uma patologia que pertence ao espectro das doenças dos plasmócitos e perfaz cerca de 51% dos casos desse espectro<sup>1</sup>. Afeta cerca de 3%<sup>2,3,4</sup> e 10%<sup>2</sup> dos indivíduos acima dos 50 e 75 anos, respetivamente, com uma maior tendência para o sexo masculino<sup>1,5</sup> e para indivíduos de raça negra<sup>2,4,6,7</sup>. Fatores de risco conhecidos incluem primariamente a idade, mas também história familiar, exposição a radiação ionizante e contato com pesticidas<sup>8</sup>. A sua fisiopatologia consiste na produção aumentada de uma imunoglobulina específica, denominada proteína M, por parte de um clone de plasmócitos, visível na eletroforese das proteínas plasmáticas como um pico na zona  $\beta$  ou  $\gamma$ <sup>9</sup>. Na parte urinária, pode se observar a excreção de uma cadeia leve (CL) isolada, da proteína M em si isolada ou de ambas.

É conhecido o papel de MGUS como um precursor de malignidades hematológicas, logo dividiu-se MGUS em três tipos diferentes<sup>10</sup>: 1) MGUS do tipo não-IgM, que inclui os do tipo IgG (52%<sup>9</sup>) e IgA (13%<sup>9</sup>) e que tem um risco anual de 1% de evoluir para mieloma múltiplo (MM)<sup>11,12</sup> e a amiloidose de cadeias leves (ACL)<sup>11</sup>; 2) MGUS do tipo IgM, no qual são produzidas em excesso cadeias IgM (21,5%<sup>9</sup>) e que tem um risco anual de 1,5% de evoluir para a macroglobulinémia de Waldenström (WM)<sup>11,12,13</sup> e, embora raramente, MM<sup>10</sup>; 3) e gamapatia monoclonal de significado incerto de cadeias leves, ou LC-MGUS, (7%<sup>9</sup>), no qual se deteta uma anormalidade da razão kappa-lambda (RKL) sem haver produção de cadeias pesadas<sup>14,15</sup> e que acarreta um risco de progredir para ACL<sup>11</sup> ou de aproximadamente 0,27%<sup>12</sup> para mieloma múltiplo de cadeias leves (LC-MM)<sup>11</sup>, que perfaz 20% dos casos de MM<sup>11,12,15,16</sup>. Os restantes tipos de MGUS existentes são constituídos pelos casos biclonais (6%<sup>9</sup>) e pelo MGUS IgD (0,5%<sup>9</sup>).

Devido à inexistência de sintomas típicos de doença, o seu diagnóstico torna-se mais difícil. Esta tarefa foi facilitada com a criação de critérios pelo International Myeloma Working Group<sup>17</sup>, critérios estes que têm de ser todos cumpridos para o diagnóstico de MGUS, nomeadamente uma proteína M plasmática menor que 3 g/dl, menos que 10% de plasmócitos medulares e a ausência de manifestações de malignidades hematológicas, como o MM, a WM ou a ACL. Estes critérios possibilitaram uma melhoria na acuidade diagnóstica e na deteção precoce, orientando mais certamente quanto ao tratamento. Em MGUS este será maioritariamente conservador, embora se reserve terapias diferentes para os doentes com alto risco de progressão<sup>14</sup>, algumas estabelecidas, como a quimioterapia, ou algumas delas em estudo, como a curcumina<sup>18,19,20</sup>.

A estratificação do risco de progressão dos doentes é feita em baixo risco, com um risco absoluto de progressão em vinte anos de 5%<sup>8,14</sup>, cujo follow-up será mais liberal<sup>21</sup> e sempre que a clínica piorar, e em risco baixo-intermédio, risco alto-intermédio e alto risco, com respetivos riscos absolutos de 21%<sup>14</sup>, 37%<sup>14</sup> e 58%<sup>8,14</sup>, cujo follow-up será anual<sup>21</sup>. Esta estratificação baseou-se em três fatores de risco independentes, nomeadamente o subtipo, a razão de cadeias leves livres e a proteína M, com um risco maior caso esta seja maior que 1,5 g/dl<sup>8</sup>. A percentagem de plasmócitos medulares foi também observada como um fator de risco independente<sup>22,23</sup>, com um aumento do risco se for acima de 5%. Apesar disso, em cerca de 2-5% dos doentes<sup>12</sup> existe a regressão espontânea do pico monoclonal, formalmente chamada a cura. No entanto, a progressão é de elevada importância, pois a sobrevida mediana dos doentes ronda os dez anos<sup>1,24</sup>, bem como a estabilidade, pois o risco de progressão não é reduzido<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo será de caracterizar, através de uma base de dados já existente, a história natural de MGUS, contemplando as idades e o sexo dos doentes, as características do pico monoclonal, bem como o estado atual, numa amostra integrante do Centro Hospitalar do Porto (CHP).

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### Constituição da amostra

Foram selecionados 97 doentes seguidos entre 1990 e 2017 numa consulta de Hematologia Clínica no CHP e que foram diagnosticados neste intervalo de tempo com MGUS. Foram consultados os processos em papel para os doentes com diagnóstico antes de 2004, altura da informatização dos processos. Foram excluídos do estudo os doentes com o diagnóstico de gamapatia monoclonal do tipo IgM, doentes com hepatite B, doentes com doença hematológica prévia e doentes com doença auto-imune.

Para cada doente foi elaborado um registo com dados sobre a idade, sexo, diagnóstico, dados bioquímicos (beta-2-microglobulina, albuminémia e gama-globulinémia), doseamento das imunoglobulinas séricas e urinárias, bem como estado atual (cura, estabilidade, progressão de doença ou falecimento) e eventuais complicações.

### Análise estatística

Os dados foram registados numa base de dados no programa IBM SPSS Statistics versão 24, e, posteriormente, foram submetidos a cálculos de prevalência.

Como valores de referência (VR) para categorizar os doentes como estando abaixo, dentro ou acima dos respetivos foram usados os VR do CHP.

## RESULTADOS

### 1. Caraterísticas gerais

Foram avaliados 97 doentes, cujos dados foram colhidos entre 1990 e 2017 em contexto de consulta do Serviço de Hematologia Clínica do CHP, numa amostra com 49 indivíduos do sexo masculino e 48 do sexo feminino, com uma idade média de 62,52 anos (desvio padrão = 12,45). A maioria dos doentes encontrava-se na faixa etária entre os 50 e os 75 anos de idade (62,9%), como se vê na Tabela I.

**Tabela I** – Caraterísticas gerais da amostra

Caraterística	Número de doentes	% de doentes
<b>Amostra</b>	97	100
<b>Idade</b>		
Abaixo de 50	17	17,5
Entre 50 e 74	61	62,9
Acima ou igual a 75	19	19,6
<b>Sexo</b>		
Masculino	49	50,5
Feminino	48	49,5

### 2. Estudo imunológico

A proteína M média da amostra era de 0,90 g/dl (Tabela II), com 83,3% dos doentes com um valor abaixo dos 1,5 g/dl (Figura 1).

**Tabela II** – Resumo do estudo bioquímico e imunológico dos doentes à data de diagnóstico

Tipo de estudo	Número de doentes	Média (Desvio Padrão)	VR
<b>Bioquímico</b>			
Beta-2-microglobulina (mg/l)	89	2,31 (2,87)	Menos que 2,53
Proteínas Totais (g/dl)	97	7,25 (0,72)	6 – 8,2
Albumina (%)	96	55,15 (5,28)	55,8 – 66,1
Gama-globulinas (%)	96	17,83 (6,89)	11,1 – 18,8
<b>Imunológico</b>			
Proteína M (g/dl)	90	0,90 (0,64)	-
IgG (mg/dl)	97	1391,16 (697,29)	793 – 1590
IgM (mg/dl)	97	103,07 (142,24)	29 – 226
IgA (mg/dl)	97	378,41 (538,02)	114 – 457
RKL	97	3,84 (5,78)	1,35 – 2,7

RKL – Razão kappa-lambda; VR – Valores de referência

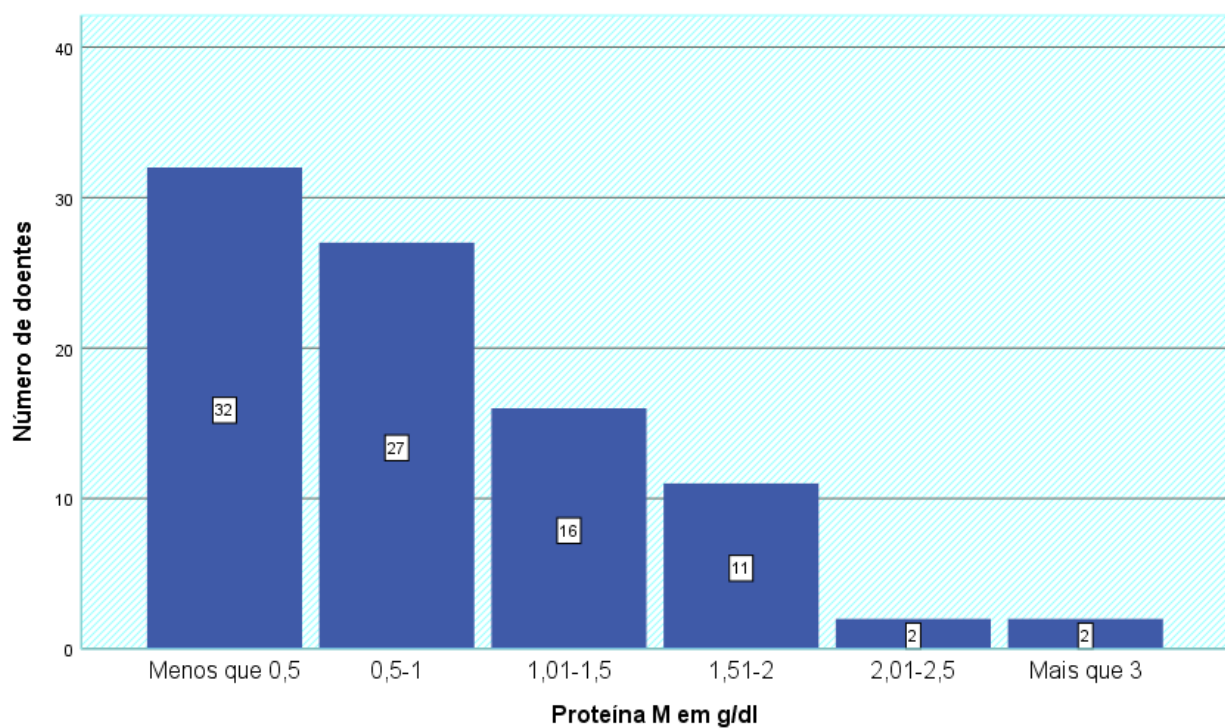


Figura 1 – Proteína M de 90 doentes à data do diagnóstico

A gamapatia mais prevalente foi a do tipo IgG (Figura 2), estando presente em 71 doentes, seguido por 21 casos de IgA e um caso de biconalidade. Foram observados dois casos de anormalidade de RKL sem pico monoclonal registado, enquadrando na categoria de LC-MGUS.

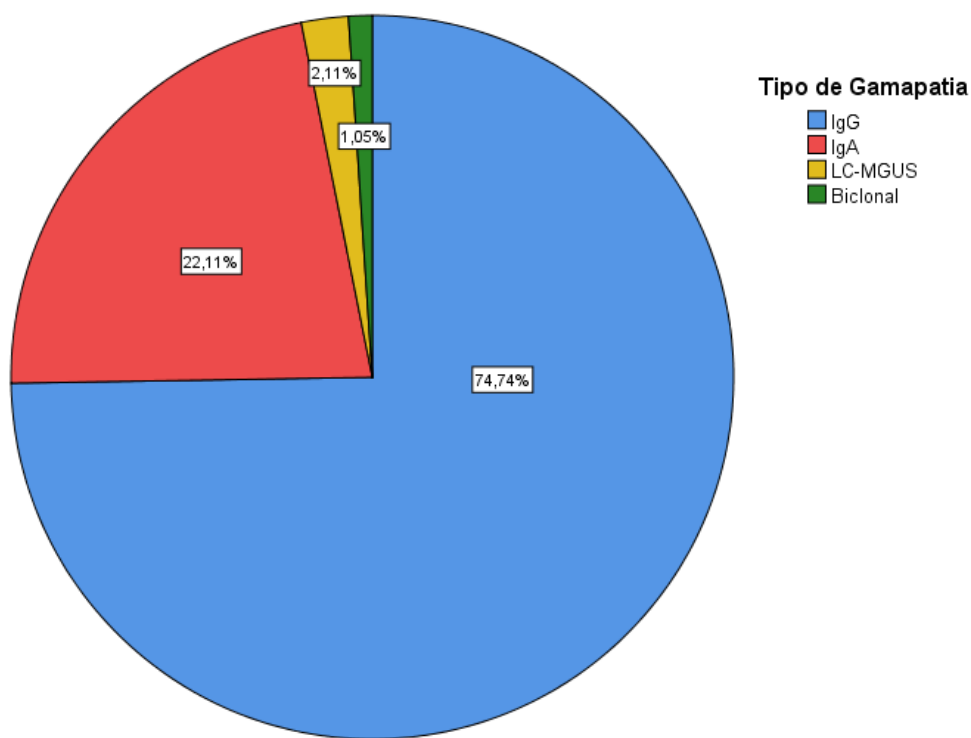


Figura 2 – Distribuição dos tipos de MGUS presentes na amostra; LC-MGUS – Gamapatia monoclonal de significado incerto de cadeias leves

A RKL encontrava-se anormal em 70,1% dos doentes. A nível urinário a cadeia leve mais prevalente era a kappa com treze casos (nove sem e quatro com proteína M excretada), seguida por doze casos de cadeia leve lambda (cinco sem e sete com proteína M excretada). Houve quatro casos de excreção de proteína M isolada. No entanto, 44 doentes (58,7%) não excretavam nada a nível urinário (Tabela III).

**Tabela III** – Resumo do estudo urinário dos doentes da amostra

Proteínas na urina	Número de doentes
Nenhuma	44
CL kappa	9
CL lambda	5
Proteína M	4
Proteína M + CL kappa	4
Proteína M + CL lambda	7
Não realizaram estudo	24

CL – Cadeia leve



### 3. Prognóstico dos doentes

Verificou-se que em 91 doentes, a maioria deles se manteve estável até à sua última consulta, com uma representação de 76 casos (83,5%). Somente um caso teve a cura, enquanto que dezoito (19,8%) acabaram por falecer. Existiram seis doentes cujo outcome era desconhecido.

**Tabela IV** – Outcome dos doentes após diagnóstico

Prognóstico	Número de doentes
Estável	69
Curado	1
Progressão	3
Faleceu por complicação	12
Faleceu por outra causa	6
Outcome desconhecido	6

A progressão verificou-se em dezanove casos, sendo que os diagnósticos verificados foram MM (n=11), mieloma múltiplo assintomático ou SMM (n=3), ACL (n=3), linfoma de Hodgkin ou HL (n=1) e a leucemia linfocítica crónica ou LLC (n=1), como se pode observar na Tabela V. Quando subdivididos por tipo de gamapatia, observamos que na do tipo IgG, a progressão mais frequente era o MM (n=7), o que se verificou também na do tipo IgA (n=3) e no caso de biclonalidade (n=1). Na LC-MGUS a progressão mais frequente era a ACL (n=2).

Dos doentes que progrediram, doze deles faleceram por complicação da MGUS, nos quais as causas de morte foram MM (n=6), insuficiência renal aguda em contexto de MM (n=1), insuficiência cardíaca associada a doença renal crónica em contexto de ACL (n=1), doença renal crónica isolada em contexto de ACL (n=1), doença cardiovascular não-especificada em contexto de ACL (n=1), HL (n=1) e LLC (n=1). Aqui pôde se observar, quando subdivididas por tipo de gamapatia, que as causas de morte mais frequentes foram o MM na IgG (n=4), MM e IRA na IgA (ambos n=1), DRC na LC-MGUS (n=2) e o MM no caso de biclonalidade (n=1). Outras causas de morte foram registadas, estas não-ligadas à MGUS, das quais seis outros doentes faleceram, sendo a IC a mais frequente (n=2).

**Tabela V** – Representação tabelar das progressões dos doentes diagnosticados com MGUS, bem como das causas de morte

Complicação	Número de doentes	IgG	IgA	LC-MGUS	Biclinal
<b>Progressão</b>					
MM	11	7	3	-	1
SMM	3	3	-	-	-
ACL	3	1	-	2	-
HL	1	1	-	-	-
LLC	1	1	-	-	-
<b>Causa de morte ligada a MGUS</b>					
MM	6	4	1	-	1
HL	1	1	-	-	-
LLC	1	1	-	-	-
IC	1	-	-	1*	-
Doença cardiovascular não-especificada	1	1	-	-	-
IRA	1	-	1	-	-
DRC	2	-	-	2*	-
<b>Causa de morte não-ligada a MGUS</b>					
IC	2	2	-	-	-
Neoplasia da mama	1	1	-	-	-
Neoplasia gástrica	1	1	-	-	-
Hemorragia cerebral	1	1	-	-	-
Paragem cardiorrespiratória	1	1	-	-	-

\* – doente cuja causa de morte foi um quadro conjunto de IC e doença renal crónica terminal; LC-MGUS – Gamapatia monoclonal de significado incerto de cadeias leves; MM – Mieloma múltiplo; SMM – Mieloma múltiplo assintomático; ACL – Amiloidose de cadeias leves; HL – Linfoma de Hodgkin; LLC – Leucemia linfocítica crónica; IC – Insuficiência cardíaca; IRA – Insuficiência renal aguda; DRC – Doença renal crónica

Dentro dos doentes que permaneceram estáveis e com proteína M doseável à data de diagnóstico (Tabela VI), 42,4% tinha uma proteína M à data de diagnóstico menor que 0,5 g/dl, seguido por valores entre os 0,5 e 1 g/dl (34,8%), 1,01 e 1,5 g/dl (13,6%), 1,51 e 2 g/dl (7,6%) e maior que 3 g/dl (1,5%). O intervalo de proteína M mais prevalente nos doentes que progrediram foi de 1,01 – 1,05 g/dl (n=2) e nos que faleceram por progressão da doença o de 1,01 – 1,05 g/dl e 1,51 – 2 g/dl (ambos n=3). O caso de cura tinha uma proteína M abaixo de 0,5 g/dl.

**Tabela VI** – Outcome dos doentes com proteína M doseável à data de diagnóstico

Proteína M (g/dl)	Número de doentes	Estável	Curado	Progressão	Falecido por doença	Falecido por outra causa
Menos que 0,5	31	28	1	-	1	1
0,5 – 1	25	23	-	-	1	1
1,01 – 1,5	15	9	-	2	3	1
1,51 – 2	10	5	-	-	3	2
2,01 – 2,5	2	-	-	-	1	1
Mais que 3	2	1	-	1	-	-

Na nossa amostra, como podemos ver na Tabela VII, o tempo mediano desde a data de diagnóstico até se verificar a progressão da MGUS é de 9,5 anos. Diferenciando entre doentes com proteína M doseável abaixo de 1,5 g/dl e acima de 1,5 g/dl, verifica-se que o tempo mediano é respetivamente de onze e 10,5 anos.

Já a sobrevida mediana dos doentes, independentemente da proteína M à data de diagnóstico é de 9,42 anos (Tabela VII). No entanto, colocando um cut-off no valor de 1,5 g/dl, a sobrevida para os doentes com valores abaixo de 1,5 g/dl passa para 10,96 anos, enquanto que para os doentes com valores acima de 1,5 g/dl o valor é de 10,25 anos.

**Tabela VII** – Tempo mediano para complicação da MGUS e sobrevidas dos doentes que faleceram

Proteína M	Número de doentes	Tempo até progredir em anos (Intervalo)	Número de doentes	Sobrevida mediana em anos (Intervalo)
Menos que 1,5 g/dl	7	11 (6 – 13)	8	10,96 (2,33 – 17,33)
Mais que 1,5 g/dl	6	10,5 (1 – 14)	6	10,25 (0,92 – 15,75)
<b>Independente</b>	<b>16*</b>	<b>9,5 (1 – 14)</b>	<b>17*</b>	<b>9,42 (0,92 – 17,33)</b>

\* – 3 doentes não tinham proteína M doseável à data de diagnóstico

## DISCUSSÃO

### Caraterísticas gerais

Desde a descoberta desta patologia como condição prévia ao MM, o diagnóstico de MGUS tem sido cada vez mais aprimorado de forma a se poder estabelecer uma vigilância mais apertada nos doentes para, assim, se poder intervir mais precocemente naqueles que se encontram numa fase de progressão da sua patologia. Isto demonstra ser bastante importante devido ao caráter incurável dos estadios seguintes e aos riscos associados às terapêuticas introduzidas no tratamento do MM, WM ou ACL. Além disso, embora a idade de aparecimento mais implicada desta patologia é por volta dos 50 anos de idade<sup>2</sup>, estando também associada ao sexo masculino, casos de início mais precoce têm sido documentados, apesar de MGUS ter sido pouco estudado nos doentes mais jovens<sup>25,26</sup>. Isto serve de exemplo para salientar a importância do diagnóstico precoce de MGUS, visto que 25% dos doentes com MGUS acabam por complicar a sua patologia após cerca de vinte anos<sup>27</sup>. Neste estudo, a distribuição de doentes estratificados por faixas etárias demonstrou que, realmente, a maioria dos doentes se encontrava acima dos 50 anos de idade, com uma representação aproximada de 82,5% (Tabela I). No entanto, a proporção de doentes mais jovens não é tão pequena quanto seria de esperar, sendo ela em tamanho semelhante à faixa de doentes acima dos 75 anos (17,5% vs 19,6%). Notou-se além disso que a proporção de doentes acima dos 75, que seria de esperar que fosse maior que a dos entre os 50 e 74 anos de idade, é bastante menor que ela (19,6% vs 62,9%). Adicionalmente também se pôde observar, ao contrário do que se verifica nos achados internacionais<sup>5,28</sup>, que ambos os géneros foram afetados de quase igual forma. A discrepância entre estes achados e os achados internacionais pode dever-se ao fato deste estudo ter uma amostra consideravelmente mais pequena quando comparada a outros estudos como o Southeastern Minnesota Population-Based Study de Kyle RA et al. (2002)<sup>29</sup>, obrigando assim, de forma a melhor compreender estas caraterísticas, a incluir um número maior de doentes na amostra.

### Perfil de risco de gamapatia

Neste estudo não foi possível fazer a estratificação de risco de acordo com os critérios estabelecidos por Rajkumar SV et al (2005)<sup>14</sup>, pois na altura do diagnóstico da maioria dos doentes não era feito o cálculo das cadeias leves livres plasmáticas, deixando-nos, portanto,

só à disposição a estratificação quanto aos tipos de gamapatia presentes e quanto à proteína M.

Quanto aos tipos de gamapatia descritos, é conhecido que o tipo IgG, que é o mais comum, confere um perfil de risco menor que o tipo IgM, por ter o processo de oncogénese numa altura mais tardia no ciclo de maturação dos linfócitos B que a do tipo IgM<sup>13</sup>, ou que o tipo IgA. Consequentemente, estará associado a uma maior sobrevida dos doentes. No nosso estudo realmente constatou-se que 74,74% dos doentes se enquadravam no tipo IgG (Figura 2), o que, por sua vez, poderá explicar o alto número de casos estáveis bem como o caso da cura, e, por conseguinte, o número baixo de progressões observadas (Tabela IV). Dentro das progressões são mais conhecidas nos doentes com MGUS as etapas seguintes da doença, nomeadamente o MM, o linfoma, a WM, a ACL ou a LLC, respetivamente com uma representação de 65%, 17%, 6%, 9% e 3% das complicações<sup>29</sup>. Foram documentadas também outras complicações por Bida JP et al (2009)<sup>30</sup>, mas que têm sido pouco estudadas. No nosso estudo, os casos mais frequentes realmente acabaram por ser o MM/SMM e a ACL, com casos de linfoma de Hodgkin e LLC, bem como de neoplasia da mama, neoplasia do estômago (Tabela V). Foram também observados dois casos de LC-MGUS, o que comparado com os achados de Kyle RA e Rajkumar SV (2005)<sup>9</sup>, é menor que o esperado. A progressão mais frequentemente observada na bibliografia internacional neste subtipo é para a doença renal crónica, sendo que esta acontece em 23% dos doentes<sup>15</sup>. No nosso estudo ambos os casos observados de ACL em contexto de LC-MGUS progrediram para doença renal crónica e acabaram por falecer. Apesar de tudo, é de realçar que estes achados devem ser questionados e comparados com os artigos citados e outros, pois 1) quanto à progressão em geral, foram excluídos os doentes com MGUS do tipo IgM deste estudo, refletindo distribuições de gamopatias que não são totalmente representativas da amostra do CHP; 2) e quanto à LC-MGUS, o tamanho da amostra é pequeno influenciando assim os achados como o da progressão para a doença renal crónica.

A análise da urina nestes doentes revelou que a maior parte dos doentes não excretava cadeias leves e proteína M na urina, o que indica, por sua vez, uma integridade renal (Tabela III). Mas em 29 doentes verificava-se excreção de material proteico a nível urinário. Tal como é verificado no estudo de Rajkumar SV et al (2005)<sup>14</sup>, a cadeia kappa é a cadeia leve excretada mais frequentemente, em treze casos, enquanto que a cadeia lambda só é excretada em doze casos. Isto acontece devido ao fato da cadeia kappa existir sob forma de monómeros na circulação, enquanto que a lambda dimeriza com facilidade<sup>31</sup>. A excreção de proteína M nestes doentes, que se verificou em quinze casos, poderá ser um indicador de

dano renal subjacente e deverá ser pesquisada a evidência renal prévia ao diagnóstico de MGUS para evitar considerar um caso de SMM como caso de MGUS.

É conhecido já em várias fontes<sup>1,19</sup> que a proteína M acima de 1,5 g/dl acarreta um risco de progressão mais elevado que nos doentes com níveis abaixo desse limiar. O valor será logo um indicador fiável de carga de doença que será utilizado conjuntamente com a beta-2-microglobulina no follow-up dela, pois é através da proteína M e também de achados clínicos, laboratoriais ou imagiológicos que se dará a transição de MGUS para ou MM, WM ou ACL. A maioria dos doentes deste estudo (83,3%) apresentava-se à data de diagnóstico com um valor de proteína M abaixo de 1,5 g/dl (Figura 1 e Tabela VI). Como está associada ao prognóstico, será de esperar que o número de doentes que progrida se mantenha baixo, o que também foi verificado no estudo, sendo que 83,5% dos doentes não teve progressão da sua doença, dos quais um caso teve a cura da sua patologia, sendo este último achado plausível pois a regressão com cura é uma possibilidade apesar de ser raramente encontrada<sup>12</sup>. No entanto, é de notar que a proporção de doentes que teve progressão da sua patologia (16,5%) é menor que aquela definida por Kyle RA (1993)<sup>27</sup>. Na nossa amostra verificou-se que os doentes progrediram após 9,5 anos, sendo que, após separação dos doentes em proteína M abaixo e acima de 1,5 g/dl, observa-se que o tempo de vida livre de progressão nos doentes com valores abaixo de 1,5 g/dl é de onze anos e o daqueles com valores acima de 1,5 g/dl é de 10,5 anos, confirmado o papel da proteína M no prognóstico.

### Prognóstico e sobrevida

Naturalmente um dos objetivos deste estudo através do estudo desta amostra era de tentar perceber como é que a doença afeta a sobrevida dos doentes, independentemente da causa de morte ser a progressão da doença em si ou de outras causas. Isto mostra-se importante pois, embora a MGUS não seja propriamente uma patologia maligna como é o MM, o risco de progressão, que não é reduzido ao longo da vida<sup>9</sup>, não é de subestimar e alterações no metabolismo do cálcio ou deposição de imunocomplexos em órgãos-alvo<sup>3</sup> como o rim, o coração, entre outras alterações, vão acontecendo lentamente em alguns doentes, diminuindo a sua qualidade de vida. Foi observado no nosso estudo que os doentes que faleceram, faleceram após 9,42 anos após a data de diagnóstico. Isto é aproximado ao valor descoberto nos doentes com MGUS do Southeastern Minnesota Population-Based Study de Kyle RA et al. (2018)<sup>24</sup>, com uma sobrevida mediana de 8,1 anos. Além disso, se fizemos um desdobramento dos doentes que faleceram conforme o perfil de risco ditado pela proteína M

à data de diagnóstico, obtemos que, tal como previsto na bibliografia internacional<sup>1,19</sup>, os doentes com uma proteína M abaixo de 1,5 g/dl vivem mais tempo que aqueles com valores acima de 1,5 g/dl (Tabela VII), com uma diferença de aproximadamente 8 meses e meio. É através deste achado que conseguimos perceber a razão pela qual na estratificação dos doentes à data de diagnóstico, tal como o tipo de gamapatia, os níveis de proteína M constituem um critério determinante de prognóstico.

## CONCLUSÕES

Como plano de seguimento recomendado para os doentes do CHP, e tendo em conta a bibliografia internacional e nacional, é recomendado que os doentes tenham um hemograma completo, um estudo das proteínas séricas e da beta-2-microglobulina na altura do diagnóstico, juntamente com um perfil bioquímico geral e um doseamento do cálcio sérico, bem como um estudo urinário abrangente, que deverão ser repetidos de dois em dois anos (se for doente de baixo risco) ou anualmente após dois a três anos sem evolução (se for de maior risco). O estudo ósseo, bem como a biópsia óssea e mielograma deverão ser feitas na altura de diagnóstico e repetidos em caso de sintomatologia compatível com MM, WM, ACL, LLC ou HL, sendo que aí deverão ser monitorizados de forma mais apertada.

Conclui-se deste estudo que a nossa amostra demonstra ter alguns pontos em concordância com a bibliografia internacional, enquanto que outros pontos têm as suas diferenças. Os nossos achados deverão ser questionados e impreterivelmente comparados com a bibliografia internacional devido ao número reduzido de doentes disponíveis, pois para tirar conclusões representativas da zona Norte de Portugal deverá ser aumentado o tamanho da amostra. Encorajamos, logo a realização dum estudo semelhante a este com outros critérios de forma a ter um termo de comparação mais fiável para o país. Caso haja diferenças para com os achados internacionais, é também realçado o papel importante de explorar possíveis variáveis que sejam modificadores de prognóstico e que sejam diferentes das presentes na população americana, no qual este estudo se baseou fortemente.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Rajkumar SV, Kyle RA, Lust JA (2014) Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 13th ed, pp2029-2045, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
- 2 – Nikhil CM, Longo DL, Anderson KC (2014) Plasma Cell Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed, pp710-719. New York, NY: McGraw-Hill
- 3 – Zingone A, Kuehl WM (2011) Pathogenesis of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and Progression to Multiple Myeloma. *Semin Hematol* 48(1):4-12
- 4 – Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, de Larrea CF (2008) Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 22(9):1651-1657
- 5 – Wadhera RK, Rajkumar SV (2010) Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc* 85(10):933-942
- 6 – Bianchi G, Kyle RA, Colby CL et al. (2010) Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood* 116(12):2019-2025
- 7 – Korde N, Kristinsson SY, Landgren O (2011) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 117(21):5573-5581
- 8 – Kyle RA, Rajkumar SV (2010) Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 5(2):62-69
- 9 – Kyle RA, Rajkumar SV (2005) Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma* 6(2):102-114
- 10 – Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK (2010) Advances in the Diagnosis, Classification, Risk Stratification, and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Implications for Recategorizing Disease Entities in the Presence of Evolving Scientific Evidence. *Mayo Clin Proc* 85(10):945-948
- 11 – Rajkumar SV (2012) Preventive strategies in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Am J Hematol* 87:453-454
- 12 – van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE et al. (2014) The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 99(6):984-996
- 13 – Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR et al. (2003) Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 102(10):3759-3764
- 14 – Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ et al. (2005) Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 106:812-817
- 15 – Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al (2010) Prevalence and Risk of Progression of Light-Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (LC-MGUS): A newly defined entity. *Lancet* 375(9727):1721-1728
- 16 – Müller AM, Geibel A, Neumann HP, Kühnemund A, Schmitt-Gräff A, Böhm J et al. (2006) Primary (AL) Amyloidosis in Plasma Cell Disorders. *Oncologist* 11(7):824-830

- 17 – International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121(5):749-757
- 18 – Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R (2012) Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: a randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. *Am J Hematol* 87(5):455-460
- 19 – Rajkumar SV (2009) Prevention of Progression in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Clin Cancer Res* 15(18):5606-5608
- 20 – Golombick T, Diamond TH, Badmaev V, Manoharan A, Ramakrishna R (2009) The Potential Role of Curcumin in Patients with Monoclonal Gammopathy of Undefined Significance—Its Effect on Paraproteinemia and the Urinary N-Telopeptide of Type I Collagen Bone Turnover Marker. *Clin Cancer Res* 15(18):5917-5922
- 21 – Parreira J, Lúcio P, João C, Macedo A, Sarmiento AB, Geraldés C et al. (2014) Monoclonal Gammopathies of Indetermined Significance: Diagnosis and Clinical Follow-up Guidelines. *Acta Med Port* 27(5):xxx-xxx
- 22 – Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E et al. (2002) Prognostic Factors for Malignant Transformation in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 20(6):1625-1634
- 23 – Kyle RA, Buadi F, Rajkumar SV (2011) Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and Smoldering Multiple Myeloma (SMM). *Oncology (Williston Park)* 25(7):578-586
- 24 – Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR et al. (2018) Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 378:241-249
- 25 – Landgren O, Graubard BI, Kumar S et al. (2017) Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10–49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood Cancer J* 7(10):e618
- 26 – Carrell RW, Colls BM, Murray JT (1971) The significance of monoclonal gammopathy in a normal population. *Aust N Z J Med* 1(4):398-401
- 27 – Kyle RA (1993) “Benign” Monoclonal Gammopathy—After 20 to 35 Years of Follow-Up. *Mayo Clin Proc* 68(1):26-36
- 28 – Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al. (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 354(13):1362-1369
- 29 – Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al. (2002) A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 346(8):564-569
- 30 – Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Plevak MF, Larson DR et al. (2009) Disease Associations With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Study of 17,398 Patients. *Mayo Clin Proc* 84(8):685-693
- 31 – Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR (2001) Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 97(9):2900-2902

# Gamapatia Monoclonal: Avaliação de um grupo entre 1990 e 2017

Yosef Al-Sewaidi

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

